



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND  
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 198 08 634 A 1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 9/24**

A 61 K 31/215

A 61 K 31/557

(21) Aktenzeichen: 198 08 634.2  
(22) Anmeldetag: 24. 2. 98  
(43) Offenlegungstag: 26. 8. 99

(71) Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:

Wagner, Torsten, Dr., 13127 Berlin, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US 53 76 384  
US 52 86 493

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Mantel für eine pharmazeutische Zusammensetzung

(57) Die Erfindung betrifft einen Mantel für sphärische Granulatkörper (Pellets), wobei der Mantel ein Polymer, nämlich eine Ethylcellulose oder ein Poly(meth)acrylsäureester ist und mindestens die folgenden Eigenschaften umfaßt:

- das Polymer weist eine Dicke im Bereich von 1 bis 5% (w/w) der Gesamtmasse auf, wobei die Gesamtmasse der Zusammensetzung des ummantelten Pellets entspricht,
- die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung bei einer Temperatur von 50 ° 15°C auftritt, und
- die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung über mindestens 24 Stunden auftritt.

Der bevorzugte Wirkstoff ist ein 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo [3.3.0]octen-3-ylidenpentansäure und als Zusatzstoff mindestens Cyclodextrin.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Mantel für pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere für Zusammensetzungen mit Prostan-Derivaten und ein Verfahren zur Herstellung des Mantels.

5

## Stand der Technik

Bei Iloprost oral (pharmazeutischer Wirkstoff: 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo[3.3.0]octen-3-ylidenpentansäure) handelt es sich um eine Retardkapsel. Retardkapseln zählen zu den multipartikulären Arzneiformen (multiple units). Sie bestehen aus einer Hartgelatinekapsel, die mit vielen kleinen Retardkörpern (bei Iloprost oral: überzogene Pellets [= sphärische Granulatkörper]) gefüllt ist. Nach peroraler Applikation löst sich die Hartgelatinekapsel im Magen rasch auf und die einzelnen Retardkörper werden freigesetzt. Von dort aus gelangen sie unabhängig vom Füllungszustand des Magens weiter in den Darm. Gleichzeitig wird der enthaltene Wirkstoff kontinuierlich abgegeben. Diffusionspellets stellen die wichtigste Gruppe der überzogenen multipartikulären Arzneiformen dar.

Als Oberzugsmaterialien für perorale Retardarzneiformen haben Polymere eine herausragende Bedeutung erlangt. Bei den verwendeten Polymertypen handelt es sich in erster Linie um Ethylcellulose oder Poly(meth)acrylsäureester. Die Polymere können entweder als organische Lösung oder in wässriger Phase dispergiert angewendet werden. Da sie in der Handhabung umweltfreundlicher, sicherer und kostengünstiger sind, werden in der Industrie zunehmend wässrige Polymerdispersionen eingesetzt. Die bekanntesten Handelsnamen sind Aquacoat ECD 30®, Surelease® oder Eudragit® NE 30 D, RL 30 D und RS 30 D. In den für den Coatingprozeß verwendeten Lacksuspensionen sind zusätzliche Additive enthalten, die herstellungs- und anwendungsbedingt erforderlich sind und die Eigenschaften des Filmbildners mitbestimmen.

Verfahrenstechnisch erfolgt der Umhüllungsprozeß von Pellets mit einer Polymermembran in Wirbelschicht-Geräten. Durch einen Luftstrom ordnen sich die Pellets zu einem Wirbel- oder Fließbett an, auf das je nach Gerätetyp im Gegen- oder Gleichstrom (Top- bzw. Bottom-Spraying) aus einer Sprühseinrichtung (eine oder mehrere Sprühdüsen) die Polymerdispersion mit den zugesetzten Additiven gesprüht wird. Durch die Bewegung in der Wirbelschicht verteilt sich die feinteilige Dispersion auf der Oberfläche der Pellets. Gleichzeitig verdunstet das Dispersionsmittel Wasser durch den Trocknungsstrom der Luft, und die Latexpartikel nähern sich zu einer immer dichter werdenden Kugelpackung an. Anschließend findet eine zunehmende Durchdringung der Partikel untereinander statt. Dieser Vorgang wird als Koaleszenz bezeichnet. Im Endstadium dieses Prozesses entsteht ein fast homogener, in Wasser unlöslicher Film. Der das Pellet jetzt umgebene Film wirkt als Diffusionsbarriere für den im Kern befindlichen Arzneistoff und führt zu einer verzögerten Arzneistofffreisetzung.

Die Herstellung von Iloprost oral wird in zwei wesentlichen Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt werden wirkstoffhaltige Rohpellets über einen Extrusions-/Sphäronisationsprozeß hergestellt. Die Rohpellets bestehen zu 90% aus Lactose sowie 10% Avicel PH 101 als Hilfsstoffe und enthalten als Wirkstoff Iloprost-β-Cyclodextrin Clathrat. Der Gehalt beträgt 0,05 bzw. 0,1 mg Iloprost pro 65 bzw. 130 mg Pellets [Wirkstoffgehalt ca. 0,08% (w/w)]. In einem zweiten Schritt werden die Rohpellets dann mit einer Coatingsuspension, basierend auf Eudragit NE 30 D und Additiven in einem Wirbelschichtgerät gecoatet.

Zu Beginn der Entwicklung wurden die Rohpellets in einem Wirbelschichtgerät (WSG), Typ GPCG-3 (Fa. Glatt) bzw. Typ Strea (Fa. Aeromatic) im Labormaßstab (beides Top-Spraying-Verfahren) im Prinzip mit der qualitativ gleichen Coatingsuspension besprüht, die heute auch noch verwendet wird. Als Zielgröße für den Lackauftrag diente das resultierende Wirkstofffreisetzungsprofil (Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge nach z. B. 1, 2 und 3 Stunden), das im Dissolutionstest nach USP, Apparat I (basket) untersucht wurde. Die hergestellten Pellets wurden für erste klinische und klinische Studien verwendet. Ein Problem von Anfang an war die Tatsache, daß bei dieser Formulierung die Wirkstofffreisetzung sich über die Lagerzeit etwas verlangsamt. Die ersten größeren Chargen (Produktionsmaßstab) wurden im WSG Aeromatic MP4 (Fa. Aeromatic) gecoatet. Genauso wie in den kleineren Laborgeräten fand der Sprühauflauf im Gegenstromverfahren (Top-Spraying) statt. Dabei wurde aus einer Sprühdüse von oben in entgegengesetzter Richtung zum Zuluftstrom auf die in der Wirbelschicht befindlichen Pellets gesprüht. Im Aeromatic MP4 wurden im Endeffekt jeweils 75 kg wirkstoffhaltige Rohpellets mit 16,5 kg Lacksuspension besprüht.

Bei der Verfahrensübertragung vom Labormaßstab auf den Aeromatic MP4 fiel dann auf, daß die Wirkstofffreisetzung sich über die Lagerzeit verlangsamt und aus diesem Grunde die zuerst mit höheren Lackmengen als 16,5 kg hergestellten Chargen schon bald nicht mehr der Spezifikation entsprachen. Dieses für diese Formulierung festgestellte Phänomen wird in der Posterveröffentlichung von T.C. WAGNER und S. KEITEL, The effect of dispersion concentration and curing temperature on drug release of pellets coated with Eudragit NE 30 D, Proc. Ist World Meeting APGI/APV, Budapest, 9–11 May 1995 beschrieben. Hierzu wurde erstmals der Einfluß einer thermischen Nachbehandlung (Temperung) auf die Wirkstofffreisetzung untersucht. Für den Produktionsmaßstab wurde jedoch auf eine Temperung verzichtet, da keine Trockenschränke zur Verfügung standen, das genaue Ausmaß dieses Problems noch nicht bekannt war und weiterhin aufgrund von thermischen Instabilitäten des Wirkstoffs zunächst grundsätzliche Bedenken bestanden. Aus diesem Grunde mußte für die Herstellung eine Lackmenge aufgetragen werden, die nach der Herstellung zu einem Wirkstofffreisetzungsprofil außerhalb der Spezifikation führte. Nach ca. 4 Wochen Lagerzeit bei Raumtemperatur hatte sich die Freisetzung verlangsamt und das WSF-Profil lag im oberen Drittel der Spezifikation. Über die Lagerzeit jedoch trat eine weitere Verlangsamung ein.

65

## Aufgabe und Lösung

Es stellt sich die Aufgabe, durch eine Mantel für sphärische Granulatkörper ein Wirkstofffreisetzungsprofil zu erhalten, welches auch nach längerer Lagerzeit innerhalb der Spezifikation liegt.

# DE 198 08 634 A 1

Die Aufgabe wird durch einen Mantel für sphärische Granulatkörper (Pellets) gelöst, wobei der Mantel ein Polymer, nämlich eine Ethylcellulose und/oder ein Poly(meth)acrylsäureester ist und mindestens die folgenden Eigenschaften umfaßt

- a) das Polymer weist eine Dicke im Bereich von 1 bis 5% (w/w) der Gesamtmasse auf, wobei die Gesamtmasse der Zusammensetzung des ummantelten Pellets entspricht, 5
- b) die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung bei einer Temperatur von  $50 \pm 15^\circ\text{C}$  auftritt, und
- c) die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung über mindestens 24 Stunden auftritt. 10

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mantel, wobei die Pellets als Wirkstoff Prostan-Derivate und pharmazeutische Träger und/oder Zusatzstoffe umfassen. Am meisten bevorzugt ist der Wirkstoff 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo[3.3.0]octen-3-ylidenpentansäure und als Zusatzstoff mindestens Cyclodextrin. 15

Die Aufgabe wird ebenfalls gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von ummantelten, sphärischen Granulatkörpern (Pellets), wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- α) in einem Wirbelbett oder Fließbett werden wirkstoffhaltige Rohpellets aus pharmazeutischem Wirkstoff und pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen und/oder Trägern mit einer Polymerdispersion und Additiven besprüht, die eine Ethylcellulose und/oder ein Poly(meth)acrylsäureester als Polymer umfaßt, 20
- β) der Auftrag an Polymerdispersion dauert so lange, bis eine Polymerdicke im Bereich von 1 bis 5% (w/w) der Gesamtmasse aufgetragen wird, wobei die Gesamtmasse der Zusammensetzung der ummantelten Pellets entspricht,
- γ) die mit Polymer ummantelten Pellets werden bei einer Temperatur von  $50 \pm 15^\circ\text{C}$  getempert, und
- δ) die Temperung der mit dem Polymer ummantelten Pellets dauert mindestens 24 Stunden. 25

Bevorzugt ist ein Wirbelbett oder Fließbett, bei dem die Pellets in einem Gleichstromverfahren besprüht werden. Mehr bevorzugt ist ein Gleichstromverfahren, bei dem aus mindestens 1 oder 2, bevorzugt 12 Düsen die Polymerdispersion (und zugesetzte Additive) in das Wirbelbett oder Fließbett gesprüht wird.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem die ummantelten Pellets anschließend in eine Retardkapsel überführt werden, die beispielsweise Hartgelatinekapseln sind. Auch andere Abfüllungen oder Behältnisse von ummantelten Pellets sind möglich. Solche Behältnisse können in IUDs vorliegen, die dort ein Steroid retardiert freisetzen. Ebenso können die Abfüllungen als Tabletten mit leicht lösbarer Preßmasse eingesetzt werden. Weiterhin sind Behältnisse als Implantate möglich. 30

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, wobei die Pellets als Wirkstoff Prostan-Derivate und pharmazeutische Träger und/oder Zusatzstoffe umfassen. Ebenso bevorzugt sind niedrigdosierte Wirkstoffe, wie zum Beispiel Steroide (Wirkstoffgehalt kleiner 1%). Am meisten bevorzugt ist der Wirkstoff 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo[3.3.0]octen-3-ylidenpentansäure und als Zusatzstoff mindestens Cyclodextrin. 35

## Vorteile

In Optimierungsphasen wurden die erfindungsgemäßen Temperungsbedingungen entwickelt. Die Temperung bei  $50^\circ\text{C}$  über 48 h ist geeignet, um bei der jetzt vorliegenden Formulierung die Wirkstofffreisetzung reproduzierbar zu stabilisieren und über die Lagerzeit konstant zu halten. 45

## Bevorzugte Ausführungsformen

Bevorzugt ist als Polymer der Poly(meth)acrylsäureester, welcher in dem Europäischen Arzneibuch, 3. Ausgabe, 1997, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Eschborn, auf der Seite 1516 bis Seite 1517 unter Punkt 733 beschrieben ist. Diese Referenz wird durch Zitat ein Teil der Anmeldung. 50

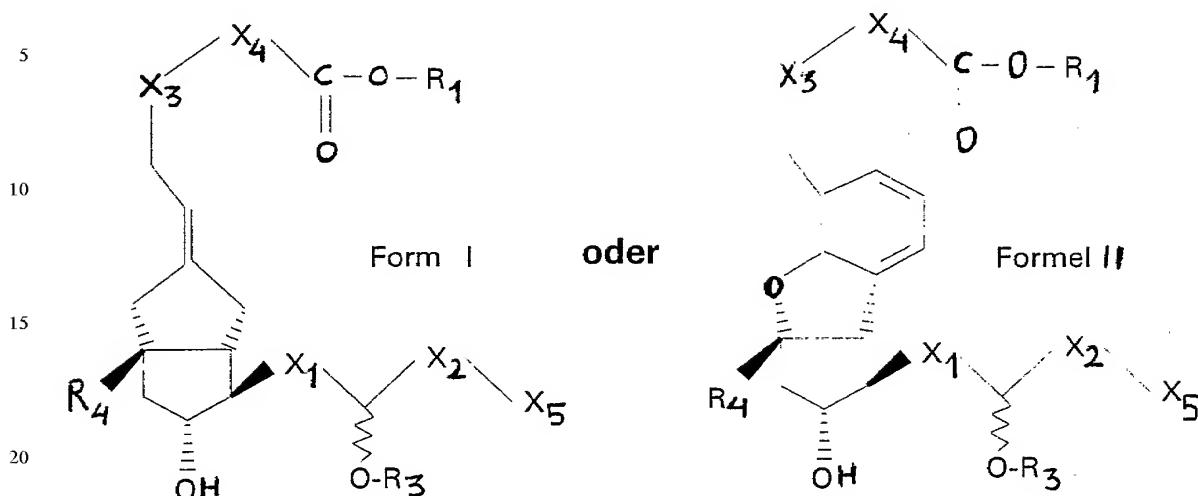
Am meisten bevorzugt ist als Polymer EUDRAGIT NE 30 D, welches in den folgenden Publikationen beschrieben ist:

- K. LEHMANN and D. DREHER (1979) Coating small particles with acyclic resins, Pharmaceutical Technology, Vol. 3 (3); 55
- K. LEHMANN (1984) Formulation of controlled release tablets with acrylic resins, Acta Pharm. Fenn. Vol. 93, pp 55;
- K. LEHMANN, (1986) Acrylic latices from redispersible powders for peroral and transdermal drug formulations, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 12 (3), pp 265;
- K. LEHMANN and D. DREHER (1986) Mischbarkeit wässriger Poly(meth)acrylat-Dispersionen für Arzneimittelüberzüge, Pharm. Ind. Vol 48, pp 1182;
- K. LEHMANN and H.U. PETEREIT (1988) Verwendung wässriger Poly(Meth)acrylat-Dispersionen für die Herstellung von Matrixtabletten, (1988) Acta Pharma. Tech. Vol. 34 (4), pp 189 und 60
- K. LEHMANN et al. (1989) Praktikum des Lackdragierens.

Die Pellets umfassen als Rohpellets den pharmazeutischen Wirkstoff und weiterhin auch pharmazeutisch verträgliche Träger und Zusatzstoffe. Solche Träger und Zusatzstoffe sind in Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben. 65

Mehr bevorzugt ist als Träger Cyclodextrin.

Der pharmazeutische Wirkstoff betrifft Prostan-Derivate der allgemeinen Formel I oder II



worin

X<sub>1</sub> ein -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; trans-CH=CH- oder -C≡C- ist

25 X<sub>2</sub> eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-Atomen ist,

X<sub>3</sub> ein -O- oder -CH<sub>2</sub>- ist,

X<sub>4</sub> ein -CH<sub>2</sub>- oder -[CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>- ist,

X<sub>5</sub> ein -H oder -C≡C-R<sub>2</sub> ist;

30 R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-Atom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoff-Atomen oder Phenylgruppe ist,

R<sub>2</sub> eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-Atomen ist,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-Atom, ein Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-Atomen oder ein Benzoylrest ist und

R<sub>4</sub> ein -H oder -CH<sub>3</sub> ist;

wobei die -O-R<sub>3</sub>-Gruppe a- oder b-ständig ist,

35 und deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, falls R<sub>1</sub> die Bedeutung eines Wasserstoff-Atoms hat.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morphin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw. Die β-Cyclodextrinclathratbildung erfolgt entsprechend EP 0 259 468.

Bevorzugt ist die Verwendung von erfindungsgemäßen Prostan-Derivaten mit der zuvor genannten allgemeinen Formel I worin

X<sub>1</sub> ein trans -CH=CH- ist,

X<sub>2</sub> eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoff-Atomen ist,

45 X<sub>3</sub> ein -CH<sub>2</sub>- ist,

X<sub>4</sub> ein -CH<sub>2</sub>- ist,

X<sub>5</sub> ein -C≡C-R<sub>2</sub> ist;

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-Atom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen oder Phenylgruppe ist,

R<sub>2</sub> eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen ist,

50 R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-Atom oder ein Acylrest mit 2 Kohlenstoff-Atomen ist und

R<sub>4</sub> ein -H ist;

wobei die -O-R<sub>3</sub>-Gruppe a- oder b-ständig ist,

und deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, falls R<sub>1</sub> die Bedeutung eines Wasserstoff-Atoms hat.

Am meisten bevorzugt ist die Verwendung von einem Prostan-Derivat mit dem Namen "Iloprost" und welches die systematische Bezeichnung 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo[3.3.0]octen-3-yildenpentansäure trägt.

Weiterhin umfaßt als Wirkstoff auch die Substanzen Cicaprost, Eptaloprost, Ciprosten und/oder Beraprost und deren Salze.

Die Wirkstoffe der Prostanerivate sind als Substanz in der EP 0 686 036, welche am 12.3.1997 erteilt worden ist, definiert und werden bezüglich der Wirkstoffe und deren Verwendung durch Zitat Teil dieser Anmeldung.

Pharmazeutische Wirkstoffe können auch als niedrig dosierte Wirkstoffe vorliegen, hierbei handelt es sich um Wirkstoffgehalte von 1% und weniger (w/w) bezogen auf die Gesamtmasse aus Wirkstoff und Träger und Zusatzstoff. Bevorzugt ist ein Prozentsatz von 0,3 und weniger; mehr bevorzugt von 0,1 und weniger.

Bevorzugt ist eine Dicke des Polymers von 1,5 bis 4% (w/w) der Gesamtmasse, mehr bevorzugt eine Dicke von 1,75 bis 3% und am meisten bevorzugt eine Dicke von 2,1% ± 10% (2,0–2,2%).

Bevorzugt ist beim Tempern eine Temperatur 50 ± 12°C, mehr bevorzugt 50 ± 10°C, und am meisten bevorzugt 50 ± 8°C.

Die Verweildauer beim Tempern beträgt mindestens 24 Stunden. Vergleichbar gute Ergebnisse werden durch ein län-

# DE 198 08 634 A 1

geres Temperiern erzielt. Schlechtere Daten für das Wirkstofffreisetzungprofil lassen sich durch ein Verkürzen erreichen. Üblicher Weise kann eine hohe Temperatur die Stabilität des Produktes beeinträchtigen. Daher sind möglichst kurze Zeiten und schonende Bedingungen beim Temperiern wünschenswert. Am meisten bevorzugt ist eine Verweildauer von 48 h ± 5 h.

5

## Beispiele

### Beispiel 1 (altes Verfahren, Top-Spraying, Produktionsmaßstab, keine Temperung)

a) Wirkstoffhaltige Rohpellets werden nach einem Extrusions-/Sphäronisationsverfahren hergestellt. Dazu wird eine wirkstoffhaltige Hilfsstoff/Wirkstoff-Vormischung (90% Lactose, 90% < 0,1 mm, 10% Avicel PH 101 und Iloprost- $\beta$ -Cyclodextrin Clathrat) in einem Mixer mit Wasser granuliert. In einem zweiten Schritt wird die feuchte Pulvermischung durch die Lochscheibe eines Extruders zu einem strangförmigen Granulat geformt, das in der Spheronisierzelle zu sphärischen Granulatkörnern (Pellets) verrundet wird. Anschließend werden die Rohpellets in einem Wirbelschichttrockner getrocknet.  
 b) 75 kg wirkstoffhaltige Rohpellets [Wirkstoffgehalt Iloprost 0,08% (w/w)] werden im Top-Spraying-Verfahren in einem Aeromatic MP 4-Coater mit 16,5 kg Coatingsuspension folgender Zusammensetzung besprüht:

7,063 kg Eudragit® NE 30 D	10
0,090 kg Magnesiumstearat	20
0,066 kg Titandioxid	
0,040 kg Polyethylenglykol 6000	
0,046 kg Polysorbat 80	
9,195 kg Wasser	
16,500 kg Coatingsuspension	25

Für den Sprühprozeß werden die folgenden Parameter eingestellt:  
 Zulufttemperatur: 35°C

Sprührate: 235 g/min  
 Sprühdüse: eine Zweistoffdüse, Durchmesser 1,8 mm  
 Sprühluftdruck: 4 bar.

Die so erhaltenen Retardpellets weisen die folgende Zusammensetzung auf:

0,050 mg Iloprost	35
0,330 mg $\beta$ -Cyclodextrin	
56,260 mg Lactose, 90% < 0,1 mm	
6,250 mg Avicel PH 101	
1,777 mg Eudragit® NE	
0,075 mg Magnesiumstearat	
0,055 mg Titandioxid	
0,034 mg Polyethylenglykol 6000	
0,039 mg Polysorbat 80	
0,134 mg Siliciumdioxid	
65,004 mg Retardpellets	45

Die in vitro Freigabeuntersuchung einer abgeteilten Dosis im Dissolutionstest, Apparat 1, basket, USP in Phosphatpuff-  
 erlösung pH 7,4 führte zu folgenden Werten:

Zeitpunkt der Untersuchung	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden
Start	64,3 %	86,8 %	95,8 %
nach 4 Wochen Lagerung	48,7 %	75,7 %	86,5 %
nach 3 Monaten Lagerung	42,4 %	70,9 %	85,9 %
nach 24 Monaten Lagerung	32,4 %	58,3 %	75,9 %

Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur.

# DE 198 08 634 A 1

Beispiel 2 (altes Verfahren, Top-Spraying, Labormaßstab, ungetempert und getempert bei 50°C/4Stunden)

a) Wirkstoffhaltige Rohpellets werden wie in Beispiel 1a) hergestellt.  
 b) 750 g wirkstoffhaltige Rohpellets [Wirkstoffgehalt Iloprost 0,08% (w/w)] werden im Top-Spaying-Verfahren in einem Aeromatic Streal-Coater mit 240 g Coatingsuspension folgender Zusammensetzung besprüht:

178,5 g Eudragit® NE 30 D  
 2,3 g Magnesiumstearat  
 1,7 g Titandioxid  
 10 1,0 g Polyethylenglykol 6000  
 1,2 g Polysorbat 80  
 232,2 g Wasser  
 416,9 g Coatingsuspension

15 Für den Sprühprozeß werden die folgenden Parameter eingestellt:

Zulufttemperatur: 28–32°C

Sprührate: 4 g/min

Sprühdüse: eine Zweistoffdüse, Durchmesser 1,0 mm

Sprühluftdruck: 1,0 bar

20 Nach dem Coatingprozeß wird ein Teil der Retardpellets bei 50°C im Umlufttrockenschrank für 4 Stunden getempert.

Die so erhaltenen Retardpellets weisen die folgende Zusammensetzung auf:

0,050 mg Iloprost  
 0,330 mg β-Cyclodextrin  
 25 54,632 mg Lactose, 90% < 0,1 mm  
 6,113 mg Avicel PH 101  
 2,549 mg Eudragit® NE  
 0,110 mg Magnesiumstearat  
 0,979 mg Titandioxid  
 30 0,048 mg Polyethylenglykol 6000  
 0,057 mg Polysorbat 80  
 0,132 mg Siliciumdioxid  
 65,000 mg Retardpellets

35 Die in vitro Freigabeuntersuchung einer abgeteilten Dosis im Dissolutiontest Apparat 1, basket, USP in Phosphatpuff-  
 erlösung pH 7,4 führte zu folgenden Werten:

Zeitpunkt der Untersuchung	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden
Start (ungetempert)	79,8 %	97,3 %	101,1 %
Start (getempert: 50 °C / 4 Stunden)	58,7 %	85,9 %	96,7 %

50 Beispiel 3 (neues Verfahren, Bottom-Spraying, Produktionsmaßstab, ungetempert und Temperung bei 50°C/4Stunden)

a) Wirkstoffhaltige Rohpellets werden wie in Beispiel 1a) hergestellt.  
 b) 45 kg wirkstoffhaltige Rohpellets [Wirkstoffgehalt Iloprost 0,08% (w/w)] werden im Bottom-Spaying-Verfahren in einem Hüttlin HKC 50 Coater mit 7,7 kg Coatingsuspension folgender Zusammensetzung besprüht

3,297 kg Eudragit® NE 30 D  
 0,042 kg Magnesiumstearat  
 0,031 kg Titandioxid  
 60 0,019 kg Polyethylenglykol 6000  
 0,021 kg Polysorbat 80  
 4,290 kg Wasser  
 7,700 kg Coatingsuspension

65 Für den Sprühprozeß werden die folgenden Parameter eingestellt:

Zulufttemperatur: 32°C

Sprührate: 200 g/min

Sprühdüse: 12 Dreistoffdüsen, Durchmesser 0,8 mm

# DE 198 08 634 A 1

Sprühluftdruck: 1,5 bar.

Nach dem Coatingprozeß wird ein Teil der Retardpellets bei 50°C im Umlufttrockenschrank für 4 Stunden getempert.  
Die so erhaltenen Retardpellets weisen die folgende Zusammensetzung auf:

0,050 mg Iloprost	5
0,330 mg $\beta$ -Cyclodextrin	
56,606 mg Lactose, 90% < 0,1 mm	
6,332 mg Avicel PH 101	
1,392 mg Eudragit® NE	
0,059 mg Magnesiumstearat	10
0,044 mg Titandioxid	
0,027 mg Polyethyenglykol 6000	
0,030 mg Polysorbat 80	
0,130 mg Siliciumdioxid	
<u>65,000 mg Retardpellets.</u>	15

Die in vitro Freigabeuntersuchung einer abgeteilten Dosis im Dissolutiontest Apparat 1, basket, USP in Phosphatpuff-  
erlösung pH 7,4 führte zu folgenden Werten:

Zeitpunkt der Untersuchung	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	
Start (ungetempert)	76,1 %	92,1 %	
Start (getempert: 50 °C / 4 Stunden)	51,2 %	78,1 %	
nach 4 Wochen Lagerung (getempert: 50 °C / 4 Stunden)	46,3 %	75,4 %	

Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur.

Beispiel 4 (neues Verfahren/final process, Top-Spraying, Produktionsmaßstab, ungetempert und Temperung bei 50°C/24 und 48 Stunden)

a) Wirkstoffhaltige Rohpellets werden wie in Beispiel 1a) hergestellt.  
b) 45 kg wirkstoffhaltige Rohpellets [Wirkstoffgehalt Iloprost 0,08% (w/w)] werden im Bottom-Spaying-Verfahren in einem Hüttlin HKC 50 Coater mit 7,6 kg Coatingsuspension folgender Zusammensetzung besprüht:

3,253 kg Eudragit® NE 30 D	50
0,041 kg Magnesiumstearat	
0,030 kg Titandioxid	
0,018 kg Polyethyenglykol 6000	
0,021 kg Polysorbat 80	
4,237 kg Wasser	55
<u>7,600 kg Coatingsuspension</u>	

Für den Sprühprozeß werden die folgenden Parameter eingestellt:

Zulufttemperatur: 32°C

Sprührate: 200 g/min

Sprühdüse: 12 Dreistoffdüsen, Durchmesser 0,8 mm

Sprühluftdruck: 1,5 bar.

Nach dem Coatingprozeß werden die Retardpellets bei 50°C im Umlufttrockenschrank für 24 und 48 Stunden getempert.

# DE 198 08 634 A 1

Die so erhaltenen Retardpellets weisen die folgende Zusammensetzung auf:

- 0,050 mg Iloprost
- 0,330 mg  $\beta$ -Cyclodextrin
- 5 56,628 mg Lactose, 90% < 0,1 mm
- 6,334 mg Avicel PH 101
- 1,374 mg Eudragit® NE
- 0,058 mg Magnesiumstearat
- 0,042 mg Titandioxid
- 10 0,025 mg Polyethylenglykol 6000
- 0,030 mg Polysorbat 80
- 0,129 mg Siliciumdioxid
- 65,000 mg Retardpellets

- 15 Die in vitro Freigabeuntersuchung einer abgeteilten Dosis im Dissolutionstest, Apparat 1, basket, USP in Phosphatpuff-  
erlösung pH 7,4 führte zu folgenden Werten:

Zeitpunkt der Untersuchung	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden
Start (ungetempert)	78,6 %	91,8 %	96,2 %
Start (getempert: 50 °C/24 Stunden)	54,8 %	78,1 %	89,0 %
Start (getempert: 50 °C/48 Stunden)	49,8 %	74,6 %	86,5 %
nach 4 Wochen Lagerung (getempert: 50 °C/48 Stunden)	49,3 %	75,1 %	87,2 %

40 Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur.

## 45 Patentansprüche

1. Mantel für sphärische Granulatkörper (Pellets), wobei der Mantel ein Polymer, nämlich eine Ethylcellulose und/ oder ein Poly(meth)acrylsäureester ist und mindestens die folgenden Eigenschaften umfaßt:
  - a) das Polymer weist eine Dicke im Bereich von 1 bis 5% (w/w) der Gesamtmasse auf, wobei die Gesamtmasse der Zusammensetzung des ummantelten Pellets entspricht,
  - b) die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung bei einer Temperatur von  $50 \pm 15^\circ\text{C}$  auftritt, und
  - c) die Durchdringung des Polymers ist so ausgebildet, wie sie bei einer Temperung über mindestens 24 Stunden auftritt.
2. Mantel nach Anspruch 1, wobei das Polymer ein Poly(meth)acrylsäureester ist.
3. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Pellets als Rohpellets den pharmazeutischen Wirkstoff und weiterhin auch pharmazeutisch verträgliche Träger und Zusatzstoffe umfassen.
4. Mantel nach Anspruch 3, wobei der Träger Cyclodextrin ist.
5. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Pellets als Wirkstoff Prostan-Derivate und pharmazeutische Träger und/oder Zusatzstoff umfassen.
6. Mantel nach Anspruch 5, wobei der Wirkstoff umfaßt 5-(E)-(1S,5S,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo[3.3.0]octen-3-yildenpentansäure und als Zusatzstoff mindestens Cyclodextrin.
7. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutischen Wirkstoffe als niedrig dosierte Wirkstoffe vorliegen.
8. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Polymer eine Dicke von 1,5 bis 4% (w/w) der Gesamtmasse aufweist.
9. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei beim Tempern eine Temperatur  $50 \pm 12^\circ\text{C}$  vorherrscht.
10. Mantel nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei beim Tempern eine Verweildauer von  $48 \text{ h} \pm 5 \text{ h}$  vorliegt.

# DE 198 08 634 A 1

11. Verfahren zur Herstellung von ummantelten, sphärischen Granulatkörpern (Pellets), wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- α) in einem Wirbelbett oder Fließbett werden wirkstoffhaltige Rohpellets aus pharmazeutischem Wirkstoff und pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen und/oder Trägern mit einer Polymerdispersion und Additiven besprührt, die eine Ethylcellulose und/oder ein Poly(meth)acrylsäureester als Polymer umfaßt,
- β) der Auftrag an Polymerdispersion dauert so lange, bis eine Polymerdicke im Bereich von 1 bis 5% (w/w) der Gesamtmasse aufgetragen wird, wobei die Gesamtmasse der Zusammensetzung der ummantelten Pellets entspricht
- γ) die mit Polymer ummantelten Pellets werden bei einer Temperatur von  $50 \pm 15^\circ\text{C}$  getempert, und
- δ) die Temperung der mit dem Polymer ummantelten Pellets dauert mindestens 24 Stunden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die Pellets in einem Gleichstromverfahren besprührt werden.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem aus mindestens 1 oder 2 Düsen die Polymerdispersion und gegebenenfalls zugesetzte Additive in das Wirbelbett oder Fließbett gesprüht wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, bei dem die ummantelten Pellets anschließend in eine Retardkapsel überführt werden.

15. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 14, wobei das Polymer ein Poly(meth)acrylsäureester ist.

16. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 15, wobei die Pellets als Rohpellets den pharmazeutischen Wirkstoff und weiterhin auch pharmazeutisch verträgliche Träger und Zusatzstoffe umfassen.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der Träger Cyclodextrin ist.

18. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 17, wobei die Pellets als Wirkstoff Prostan-Derivate und pharmazeutische Träger und/oder Zusatzstoff umfassen.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei der Wirkstoff umfaßt 5-(E)-(1S,5S ,6R)-7-Hydroxy-6[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-inyl]bicyclo [3.3.0]octen-3-ylidenpentansäure und als Zusatzstoff mindestens Cyclodextrin.

20. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 17, wobei die pharmazeutischen Wirkstoffe als niedrig dosierte Wirkstoffe vorliegen.

21. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 20, wobei das Polymer eine Dicke von 1,5 bis 4% (w/w) der Gesamtmasse aufweist.

22. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11 bis 21, wobei beim Temperiern eine Temperatur  $50 \pm 12^\circ\text{C}$  vorherrscht.

23. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 11–22, wobei beim Temperiern eine Verweildauer von  $48 \text{ h} \pm 5 \text{ h}$  vorliegt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**